

· 论著 ·

儿童重症社区获得性肺炎触发的噬血细胞综合征17例临床分析

辛琪, 孙婷婷, 徐刚

(中国医科大学附属盛京医院儿内科, 沈阳 110004)

摘要 目的 探讨儿童重症社区获得性肺炎(CAP)触发的噬血细胞综合征(HLH)的临床特点。方法 回顾性分析17例重症CAP触发的HLH临床资料,总结临床特征,分析影响患者预后的不良因素。结果 17例患者年龄1.2~12.1岁,男6例,女11例;均有发热,以皮疹(47.1%)、脾大(70.6%)、低氧血症(82.4%)和呼吸衰竭(41.2%)为主要表现,肺内外并发症多见。混合病原感染13例(76.5%),病毒感染12例(70.6%)。1例发生STXBP2杂合突变,考虑为重症CAP触发的原发性HLH。治疗后随访存活组12例(70.6%),死亡组5例(29.4%),对比分析2组实验室指标发现,血小板计数 $<80 \times 10^9/L$ 是影响重症CAP触发HLH预后的不良因素($P = 0.009$)。结论 重症CAP触发的HLH病情危重,死亡率高,常见于以病毒感染为主的混合感染,应注意筛查是否为原发性,血小板减少可能与不良预后相关。

关键词 重症社区获得性肺炎;噬血细胞综合征;预后;儿童

中图分类号 R725.5 文献标志码 A 文章编号 0258-4646(2023)01-0062-06

网络出版地址 <https://kns.cnki.net/kcms/detail//21.1227.R.20230116.1546.021.html>

DOI:10.12007/j.issn.0258-4646.2023.01.012

Hemophagocytic lymphohistiocytosis triggered by severe community-acquired pneumonia in children: a clinical analysis of 17 cases

XIN Qi, SUN Tingting, XU Gang

(Department of Pediatrics, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China)

Abstract **Objective** To investigate the clinical characteristics of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) triggered by severe community-acquired pneumonia (CAP) in children. **Methods** The clinical data of 17 patients with HLH triggered by severe CAP were retrospectively analyzed. The clinical characteristics were summarized, and adverse prognostic factors were analyzed. **Results** The age of the 17 patients (6 males, 11 females) ranged from 1.2 year and 12.1 years. The main manifestations were rash (47.1%), splenomegaly (70.6%), hypoxemia (82.4%), and respiratory failure (41.2%). Intrapulmonary and extrapulmonary complications were common. A total of 13 cases (76.5%) had mixed infections, of which 12 (70.6%) were caused by virus infection. One case had a heterozygous mutation of STXBP2, which was considered primary HLH triggered by severe CAP. After treatment, 12 patients (70.6%) in the survival group and 5 (29.4%) in the death group were followed up. Comparative analysis of laboratory indicators between the two groups showed that a platelet count less than $80 \times 10^9/L$ was an adverse factor affecting the prognosis of severe CAP-triggered HLH ($P = 0.009$). **Conclusion** Severe CAP-triggered HLH is a critical illness with high mortality. Mixed infections mainly caused by virus infection are common. Care should be taken in screening for primary HLH, as thrombocytopenia may be associated with a poor prognosis.

Keywords severe community-acquired pneumonia; hemophagocytic lymphohistiocytosis; prognosis; child

噬血细胞综合征(hemophagocytic syndrome, HPS),即噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH),是一种危及生命的、以免疫失调及过度免疫活化或炎症反应为特征的疾病^[1],感染因素是儿童HLH主要的触发因素之一。HLH临床症状特异性不强,可能存在诊断滞后,常发生多器官受累,预后不良。重症社区获得性

肺炎(community-acquired pneumonia, CAP)是儿童重症感染的常见类型,目前国内外以重症CAP为切入点研究其触发HLH的报道较少,且预后影响因素尚无定论。本研究收集整理儿童重症CAP触发的HLH病例17例,并进行临床特征及预后分析,以期提高临床工作者对该病的早期识别能力。

1 材料与方法

1.1 研究对象

选取2014年8月至2021年8月我院儿科收治的重症CAP触发的HLH病例作为研究对象。所有病例

作者简介:辛琪(1988-),女,医师,硕士。

通信作者:徐刚, E-mail: xgfm1919@163.com

收稿日期:2022-03-01

网络出版时间:2023-01-17 17:12:21

既往健康,无基础疾病,同时符合国际组织细胞协会HLH-2004诊断标准^[2]及《儿童社区获得性肺炎诊疗规范(2019年版)》^[3]对重症CAP的定义。本研究获得医院伦理委员会批准。

满足以下(1)或(2)可诊断HLH^[2]:(1)符合HLH的分子遗传学诊断;(2)以下8个标准中满足至少5个,可诊断HLH,①发热,②脾肿大,③血细胞减少[外周血两系或三系减少,血红蛋白(hemoglobin, Hb) <90 g/L,血小板(platelet, PLT)计数 $<100 \times 10^9$ /L,中性粒细胞绝对计数(absolute neutrophil count, ANC) $<1.0 \times 10^9$ /L],④高甘油三酯血症和(或)低纤维蛋白原血症[空腹甘油三酯 ≥ 3.0 mmol/L,纤维蛋白原(fibrinogen, Fib) ≤ 1.5 g/L],⑤骨髓、脾脏或淋巴结中的噬血细胞增多,无恶性证据,⑥自然杀伤(natural killer, NK)细胞活性低或缺失,⑦血清铁蛋白(serum ferritin, SF) ≥ 500 μ g/L,⑧可溶性CD25 ≥ 2400 U/mL。

重症CAP定义为入院前或入院48 h内肺部影像学检查明确存在肺炎,并伴随以下任何一种情况^[3]:(1)一般情况差;(2)存在意识障碍;(3)存在低氧血症,紫绀、呼吸增快、辅助呼吸(呻吟、鼻扇、三凹征)、间歇性呼吸暂停、氧饱和度 $<92\%$;(4)超高热,持续高热 >5 d;(5)有脱水征或拒食;(6)肺部受累 $\geq 2/3$,一侧肺浸润、多叶肺浸润、胸腔积液、气胸、肺不张、肺坏死、肺脓肿;(7)存在肺外并发症。

1.2 研究方法

回顾性分析纳入患者临床资料,包括一般资料、呼吸系统症状及肺部影像学特征、肺内外并发症、实验室指标、治疗及预后等,总结分析重症CAP触发HLH的临床特征及影响预后(生存或死亡)的可能危险因素。

1.3 统计学分析

采用SPSS 22.0软件进行统计分析。计数资料以频数(n)、百分数($\%$)表示;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,不符合正态分布的以 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示。采用Fisher精确检验分析生存组与死亡组间实验室数据的差异。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

共纳入重症CAP触发的HLH病例17例,其中,男

6例(35.3%),女11例(64.7%),年龄1.2~12.1岁,平均年龄3.7岁。发病至确诊HLH时间为7~49 d,平均18.7 d。

2.2 症状与体征

所有患者均有不同程度的发热。皮疹8例(47.1%),其中3例为重症多形红斑,占皮疹病例37.5%;脾大12例(70.6%);低氧血症14例(82.4%),表现为紫绀、呼吸急促、呼吸困难、血氧饱和度下降等,其中呼吸衰竭7例(41.2%)。见表1。

2.3 胸部影像学表现

所有患者均在入院前或入院后48 h内行胸部CT评估肺部病变情况,发现肺内并发症:肺实变9例(52.9%),支气管充气征5例(29.4%),胸腔积液9例(52.9%),气胸、皮下或纵隔气肿2例(11.8%),肺不张2例(11.8%)。见表1、图1。

2.4 肺外并发症

12例(70.6%)患者存在1种或多种肺外并发症。其中,脓毒症或脓毒症休克6例(35.3%),心力衰竭或心包积液4例(23.5%),无菌性脑炎或中毒性脑病5例(29.4%),溶血或弥散性血管内凝血3例(17.6%),胆囊炎3例(17.6%)。见表1。

2.5 实验室检查

提取患者确诊HLH时的血常规、肝功能、SF、甘油三酯、Fib等相关实验室数据,结果显示,白细胞计数 $2.20 (1.60 \sim 3.55) \times 10^9$ /L,ANC $0.80 (0.25 \sim 1.80) \times 10^9$ /L,Hb (90.76 ± 17.35) g/L,PLT $(89.47 \pm 58.92) \times 10^9$ /L;丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT) $187.0 (94.5 \sim 1733.0)$ U/L,天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST) $428.0 (64.0 \sim 1271.5)$ U/L,SF >1500 μ g/L共13例(76.5%), $500 \sim 1500$ μ g/L共4例(23.5%), <500 μ g/L 1例(5.9%),乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH) (1704.65 ± 1427.49) U/L,甘油三酯 $2.07 (1.55 \sim 2.38)$ mmol/L, Fib $1.20 (0.80 \sim 1.69)$ g/L。

病原学检查发现,17例患者中,13例(76.5%)患者存在混合感染,其中9例为包含病毒感染在内的混合感染,单一病原感染4例(23.5%)。病毒相关抗体及DNA、RNA检测发现病毒感染12例(70.6%),其中,EB病毒7例,单纯疱疹病毒5例,腺病毒3例,副流感病毒2例,柯萨奇病毒和诺如病毒各1例。通过血清学、病原体核酸检测、骨髓及体液病原菌培养等

表1 重症CAP触发HLH临床表现及病原分析
Tab.1 Clinical manifestations and pathogens of HLH triggered by severe CAP

Items	n	Percentage (%)
Symptoms and signs		
Fever	17	100.0
Erythra	8	47.1
Splenomegaly	12	70.6
Hypoxemia	14	82.4
Intrapulmonary complications		
Respiratory failure	7	41.2
Pleural effusion	9	52.9
Pneumothorax, subcutaneous, or mediastinal emphysema	5	29.4
Atelectasis	2	11.8
Extrapulmonary complications		
Sepsis or septic shock	6	35.3
Heart failure or pericardial effusion	4	23.5
Aseptic encephalitis or toxic encephalopathy	5	29.4
Hemolysis or DIC	3	17.6
Cholecystitis	3	17.6
Pathogens		
Mixed infection	13	76.5
Single pathogen infection	4	23.5
Virus	12	70.6
Mycoplasma	5	29.4
Bacteria	4	23.5
Fungi	3	17.6

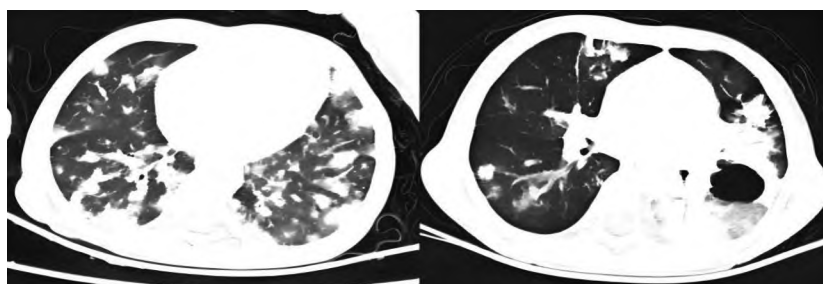


图1 重症CAP触发HLH肺部影像学表现

Fig.1 Pulmonary CT manifestations of HLH triggered by severe CAP

检查方法确认肺炎支原体感染5例(29.4%)。通过1,3-β-D葡聚糖定量、半乳甘露聚糖检测及病原微生物宏基因组检测确认真菌感染3例(17.6%)。通过体液培养及病原微生物宏基因组检测确认细菌感染4例(23.5%),其中,解葡萄糖醛酸棒状杆菌1例,鲍曼不动杆菌1例,金黄色葡萄球菌1例,尿肠球菌1例。见表1。

所有患者均完成至少1次骨髓细胞学检查,其

中13例(76.4%)骨髓中可见噬血现象。5例(29.4%)患者进行了包括PRF1、UNC13D、STXBP2、RAB27a、STX11、SH2D1A、AP3B1、XIAP、BLOC1S6、CD27、IL-2RG、ITK、LYST、MAGT1、TCN2在内的HLH基因筛查,1例发现19号染色体7号外显子STXBP2基因编码序列p.R165H的杂合突变。

2.6 治疗及预后

结合实际病情及病原学证据,所有患者均给予

积极抗感染及针对HLH的治疗,其中8例(47.1%)应用HLH-1994方案治疗,9例(52.9%)应用不包含依托泊苷的部分HLH-1994方案治疗,所有患者均予丙球蛋白治疗(2 g/kg,分2~5 d应用)。17例患者中,呼吸机辅助通气5例(29.4%),脏器功能衰竭时予血液净化治疗5例(29.4%),纤维支气管镜2例(11.8%),根据患者肺内外并发症酌情输注血液制品、应用粒细胞集落刺激因子、保肝、营养神经、营养心肌等药物支持治疗。

治疗后随访至2021年9月,随访时间1~63个月,中位随访时间33个月,存活12例(70.6%,存活组),死亡5例(29.4%,死亡组)。存活患者中,2例在针对HLH和重症CAP治疗结束后存在慢性咳嗽症状,分别随访至26个月和37个月,肺功能检查提示为周围

气道弹性阻力增高,小气道通气功能下降,轻至中度的混合型通气功能障碍。血液净化5例中有2例经抢救成功存活。死亡患者中,4例在首次确诊的治疗中因病情恶化死亡,1例在43个月后患急性髓细胞白血病,在针对白血病的治疗中因重症感染、多脏器功能衰竭死亡,无一例接受造血干细胞移植。

对比分析生存组及死亡组患者ANC、Hb、PLT、SF)、LDH、ALT、AST、Fib、NK细胞百分比、CD4⁺/CD8⁺下降等实验室指标,结果显示,生存组及死亡组间PLT计数 $<80 \times 10^9/L$ 时差异有统计学意义($P=0.009$),余指标2组间无统计学差异。提示PLT计数 $<80 \times 10^9/L$ 是重症CAP触发HLH患者不良预后的影响因素。见表2。

表2 生存组与死亡组实验室数据分析

Tab.2 Laboratory data analysis between survival group and death group

Group	ANC $<1.0 \times 10^9/L$	Hb $<90 g/L$	PLT $<80 \times 10^9/L$	SF $>1 500 \mu g/L$	LDH $>1 000 U/L$	ALT $>80 U/L$	Fib <1.0	NK $<5\%$	CD4 ⁺ /CD8 ⁺ descended
Survival	7	5	3	10	8	3	4	7	4
Death	2	4	5	3	2	4	3	3	3
P	0.620	0.294	0.009	0.538	0.593	0.101	0.593	1.000	0.593

3 讨论

HLH是一种以免疫细胞过度活化为特征的临床综合征,发生机制尚未完全明确。目前对该病发生机制研究的主要包括:(1)在各种原因触发下,CD8⁺细胞毒T细胞及NK细胞持续过度活化,释放促炎性细胞因子,导致高水平的单核细胞、巨噬细胞活化,从而导致噬血现象、组织损伤、器官衰竭等炎症表现^[4];(2)血清促炎性细胞因子水平显著升高所致的“细胞因子风暴”,包括白细胞介素(interleukin, IL)-6、IL-10、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和 γ 干扰素(interferon γ , IFN- γ)等,其中IL-10及IFN- γ 水平的显著升高已被证明与不同的临床特征和组织损伤相关^[5-7]。作为儿科死亡风险较高的急重症之一,本研究关注重症CAP触发的HLH的临床特点分析,目前国内外相关研究尚少。

感染通常是儿童HLH最常见的触发因素,HLH几乎可以发生于任何感染性疾病中。包括DNA病毒

(如EBV、巨细胞病毒和腺病毒)、细胞内病原体(如利什曼原虫)以及支原体、真菌等病原体感染诱发的HLH均有报道^[8-10],并受地理环境、季节及社会经济情况影响^[11]。本研究共纳入17例重症CAP,病毒感染12例(70.6%),其中9例为至少包含1种病毒感染在内的混合感染,支原体感染4例,其余为细菌、真菌等其他病原菌感染,提示重症CAP触发的HLH常见以病毒感染为主的混合感染,这与HLH的致病特点、病原易感性及我国CAP常见感染病原相关^[3]。

研究^[12]证实,原发HLH相关基因缺陷通常需要感染因素触发临床症状,即合并感染无法区分原发和继发HLH。本研究17例患者中,5例行HLH相关基因检测,发现1例STXP2杂合突变,考虑为重症肺炎触发的原发性HLH,余受检病例未发现相关基因异常突变。虽然原发和继发HLH在初始治疗方案选择上并无差异^[13],但后续治疗选择及预后差异较大。CHINN等^[14]认为,全外显子组测序可更好地补充可疑的原发性HLH诊断,以便为造血干细胞移植争取

机会。

CAP可触发HLH,且重症CAP比例较高。本研究期间,我院儿科共收治CAP触发HLH患者35例,其中重症CAP17例(48.6%)。一项对219例HLH患者的回顾性分析显示,肺受累患者医院内死亡率较高,感染作为肺部受累主要原因是死亡的唯一决定因素^[15]。对所有17例患者行胸部CT检查显示,肺部病变主要以模糊斑片影为主要表现,部分患者伴有不同程度肺部实变(52.9%)和胸腔积液(52.9%),气胸及皮下或纵隔气肿2例(11.8%),肺不张2例(11.8%),与其他研究^[16-17]结果相似。肺部病变的形成及呼吸系统症状是不同病原所致肺炎本身及噬血细胞的肺浸润共同作用的结果^[15-17],且在随访中少部分患者治疗结束后数月仍存在通气功能障碍。

HLH发病早期症状多样,且诊断标准缺乏特异性,常导致诊断滞后,影响患者预后。因此,探索影响HLH患者预后的因素以识别潜在危重患者尤为重要,但目前尚无定论。研究^[18]显示,Hb与非恶性肿瘤相关的继发性HLH患者的总生存期相关;另有研究^[19]认为,年龄小、SF及甘油三酯增高与不良预后相关。研究人群的病情差异及纳入患者数量可能是不同研究结果存在差异的原因。本研究针对不同预后患者的实验室检查结果分析显示,PLT计数 $<80 \times 10^9/L$ 是重症CAP触发的HLH患者不良预后的影响因素。提示在以重症CAP为首发临床表现的HLH患者中,PLT进行性下降或PLT输注无效可能与不良预后相关,重症肺炎患者出现PLT下降应警惕HLH发生。在临床实际工作中,笔者观察到儿童非肿瘤HPS患者发生DIC的比率较低,而PLT减少普遍存在,这与HPS的重要病理生理学特征,即组织细胞过度活化从而吞噬PLT密切相关。同时结合本研究的统计学分析结果,推测PLT减少对预后可能存在不良影响。目前国内外以重症CAP为切入点探讨其触发HLH的研究尚少,本研究的样本量亦较小,尚需多中心大样本研究以提供进一步支持。

对于HLH治疗,国内外主要采用HLH-1994和HLH-2004 2种方案,近期研究^[20]表明治疗早期加入环孢素的HLH-2004方案较HLH-1994方案并未改善患者预后。本研究患者诱导期治疗主要采用以依托泊苷联合地塞米松为主的HLH-1994方案,部分轻型患者未应用依托泊苷,但全部17例患者均予丙球蛋

白作为重要的支持治疗,大部分获得了较为满意的治疗效果。1例患者在HLH确诊43个月后患急性髓细胞白血病,白血病治疗期间因重症感染、多脏器功能衰竭死亡,治疗过程中虽评估无噬血细胞综合征再活动,但始终未进行噬血相关基因检测,若能早期发现可能的相关遗传学异常或可为该患儿的治疗选择提供更多参考。因此,即便以重症肺炎等感染为主要触发因素的HLH,在治疗初期并不能完全准确地判断是原发性还是继发性,而初期诱导治疗二者无差别^[13],故在治疗感染及HLH的同时,对于儿童患者更需积极进行原发性HLH的识别,从而为诱导治疗结束后的进一步治疗选择提供依据。

综上所述,HLH肺部受累常见,重症CAP可继发HLH,也可成为原发性HLH的触发因素。多数重症肺炎触发的HLH病情危重,部分预后较差,应警惕早期趋势、关注危重预警及PLT减少等不良预后因素,积极进行针对重症肺部感染及HLH的治疗。

参考文献:

- [1] CHANDRAKASAN S, FILIPOVICH AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: advances in pathophysiology, diagnosis, and treatment [J]. *J Pediatr*, 2013, 163 (5): 1253-1259. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.06.053.
- [2] HENTER JI, HORNE A, ARICÓ M, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2007, 48 (2): 124-131. DOI: 10.1002/pbc.21039.
- [3] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 儿童社区获得性肺炎诊疗规范(2019年版)[J]. *中国实用乡村医生杂志*, 2019, 26 (4): 6-13. DOI: 10.3969/j.issn.1672-7185.2019.04.003.
- [4] MORIMOTO A, NAKAZAWA Y, ISHII E. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: pathogenesis, diagnosis, and management [J]. *Pediatr Int*, 2016, 58 (9): 817-825. DOI: 10.1111/ped.13064.
- [5] HAN XC, YE Q, ZHANG WY, et al. Cytokine profiles as novel diagnostic markers of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in children [J]. *J Crit Care*, 2017, 39: 72-77. DOI: 10.1016/j.jcrc.2017.02.018.
- [6] YANG SL, XU XJ, TANG YM, et al. Associations between inflammatory cytokines and organ damage in pediatric patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Cytokine*, 2016, 85: 14-17. DOI: 10.1016/j.cyto.2016.05.022.
- [7] HUMBLET-BARON S, FRANCKAERT D, DOOLEY J, et al. IFN- γ and CD25 drive distinct pathologic features during hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 143 (6): 2215-2226.e7. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.10.068.
- [8] 彭艳辉, 段智, 阳睿, 等. 重症腺病毒感染合并噬血细胞综合征7例诊治分析[J]. *临床儿科杂志*, 2020, 38 (6): 447-451. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3606.2020.06.011.
- [9] PRESTI MAL, COSTANTINO G, DELLA TORRE A, et al. Severe CMV-related pneumonia complicated by the hemophagocytic lym-

- phohistiocytic (HLH) syndrome in quiescent Crohn's colitis: harmful cure? [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2011, 17 (11) : E145-E146. DOI: 10.1002/ibd.21828.
- [10] 谷加丽, 卢志威, 王文建, 等. 肺炎支原体相关性噬血细胞综合征11例病例系列报告 [J]. *中国循证儿科杂志*, 2020, 15 (3) : 229-232. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5501.2020.03.014.
- [11] CANNA SW, MARSH RA. Pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Blood*, 2020, 135 (16) : 1332-1343. DOI: 10.1182/blood.2019000936.
- [12] ALLEN CE, MCCLAIN KL. Pathophysiology and epidemiology of hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2015, 2015 : 177-182. DOI: 10.1182/asheducation-2015.1.177.
- [13] 噬血细胞综合征中国专家联盟, 中华医学会儿科学分会血液学组. 噬血细胞综合征诊治中国专家共识 [J]. *中华医学杂志*, 2018, 98 (2) : 91-95. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.02.004.
- [14] CHINN IK, ECKSTEIN OS, PECKHAM-GREGORY EC, et al. Genetic and mechanistic diversity in pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Blood*, 2018, 132 (1) : 89-100. DOI: 10.1182/blood-2017-11-814244.
- [15] SEGUIN A, GALICIER L, BOUTBOUL D, et al. Pulmonary involvement in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Chest*, 2016, 149 (5) : 1294-1301. DOI: 10.1016/j.chest.2015.11.004.
- [16] SHIEH AC, GULER E, SMITH DA, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: a primer for radiologists [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2020, 214 (1) : W11-W19. DOI: 10.2214/ajr.19.21788.
- [17] FITZGERALD NE, MACCLAIN KL. Imaging characteristics of hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Pediatr Radiol*, 2003, 33 (6) : 392-401. DOI: 10.1007/s00247-003-0894-9.
- [18] PAN H, WANG GY, GUAN EB, et al. Treatment outcomes and prognostic factors for non-malignancy associated secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in children [J]. *BMC Pediatr*, 2020, 20 (1) : 288. DOI: 10.1186/s12887-020-02178-7.
- [19] 冯志冠, 刘小兰, 陈杰华, 等. 重症肺炎相关性噬血细胞综合征30例临床分析 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2021, 36 (3) : 199-203. DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20191117-01142.
- [20] BERGSTEN E, HORNE A, ARICÓ M, et al. Confirmed efficacy of etoposide and dexamethasone in HLH treatment: long-term results of the cooperative HLH-2004 study [J]. *Blood*, 2017, 130 (25) : 2728-2738. DOI: 10.1182/blood-2017-06-788349.

(编辑 王又冬)

(上接第61页)

综上所述,本研究证实了STEAP3在沙鼠脑I/R损伤中高表达,并通过介导铁死亡而影响脑I/R损伤的发生和发展,抑制其表达对脑I/R损伤具有保护作用。

参考文献:

- [1] RAMLI F, ALI A, IBRAHIM N. Protective effects of tocotrienols in cerebral and myocardial ischemia-reperfusion injury: a systematic review [J]. *Appl Sci*, 2021, 11 (17) : 7994. DOI: 10.3390/app11177994.
- [2] YUAN Q, YUAN Y, ZHENG Y, et al. Anti-cerebral ischemia reperfusion injury of polysaccharides: a review of the mechanisms [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 137 : 111303. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111303.
- [3] WEILAND A, WANG Y, WU W, et al. Ferroptosis and its role in diverse brain diseases [J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56 (7) : 4880-4893. DOI: 10.1007/s12035-018-1403-3.
- [4] WILKINSON HN, UPSON SE, BANYARD KL, et al. Reduced iron in diabetic wounds: an oxidative stress-dependent role for STEAP3 in extracellular matrix deposition and remodeling [J]. *J Invest Dermatol*, 2019, 139 (11) : 2368-2377.e7. DOI: 10.1016/j.jid.2019.05.014.
- [5] GUO WZ, FANG HB, CAO SL, et al. Six-transmembrane epithelial antigen of the prostate 3 deficiency in hepatocytes protects the liver against ischemia-reperfusion injury by suppressing transforming growth factor- β -activated kinase 1 [J]. *Hepatology*, 2020, 71 (3) : 1037-1054. DOI: 10.1002/hep.30882.
- [6] MCGRAW CP. Experimental cerebral infarction effects of pentobarbital in Mongolian gerbils [J]. *Arch Neurol*, 1977, 34 (6) : 334-336. DOI: 10.1001/archneur.1977.00500180028006.
- [7] WU Y, SONG J, WANG Y, et al. The potential role of ferroptosis in neonatal brain injury [J]. *Front Neurosci*, 2019, 13 : 115. DOI: 10.3389/fnins.2019.00115.
- [8] OOSTERHEERT W, REIS J, GROS P, et al. An elegant four-helical fold in NOX and STEAP enzymes facilitates electron transport across biomembranes-similar vehicle, different destination [J]. *Acc Chem Res*, 2020, 53 (9) : 1969-1980. DOI: 10.1021/acs.accounts.0c00400.
- [9] WU HT, CHEN WJ, XU Y, et al. The tumor suppressive roles and prognostic values of STEAP family members in breast cancer [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020 : 9578484. DOI: 10.1155/2020/9578484.
- [10] 胡婉湘, 谢露. 铁死亡及其在脑缺血再灌注损伤中的作用 [J]. *生理科学进展*, 2021, 52 (3) : 169-175. DOI: 10.3969/j.issn.0559-7765.2021.03.002.
- [11] LEI P, BAI T, SUN Y. Mechanisms of ferroptosis and relations with regulated cell death: a review [J]. *Front Physiol*, 2019, 10 : 139. DOI: 10.3389/fphys.2019.00139.
- [12] HAN MZ, XU R, WANG S, et al. Six-transmembrane epithelial antigen of prostate 3 predicts poor prognosis and promotes glioblastoma growth and invasion [J]. *Neoplasia*, 2018, 20 (6) : 543-554. DOI: 10.1016/j.neo.2018.04.002.
- [13] 范伟明, 姚志成, 徐见亮, 等. STEAP3对肝癌细胞增殖能力的抑制作用及机制 [J]. *中华肝脏外科手术学电子杂志*, 2017, 6 (2) : 134-138. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3232.2017.02.014.
- [14] LI PL, LIU H, CHEN GP, et al. STEAP3 (six-transmembrane epithelial antigen of prostate 3) inhibits pathological cardiac hypertrophy [J]. *Hypertension*, 2020, 76 (4) : 1219-1230. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14752.

(编辑 陈 姜)